

18 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 693 724

21 N° d'enregistrement national : 92 08866

51 Int Cl⁵ : C 07 D 311/36, 335/06, 311/04, A 01 N 43/16, 43/18

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

37

A1

22 Date de dépôt : 17.07.92.

30 Priorité :

71 Demandeur(s) : Société dite: LIPHA, Lyonnaise
Industrielle Pharmaceutique — FR.

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 21.01.94 Bulletin 94/03.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule.

60 Références à d'autres documents nationaux
appartenant :

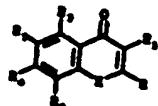
72 Inventeur(s) : Berthelon Jean-Jacques et Quando
Giovanna.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire : Cabinet Lavobz.

54 Utilisation de composés benzopyréniques ou benzothiopyréniques pour l'induction de l'expression des gènes de la nodulation des bactéries du genre Rhizobium associées aux légumineuses.

57 L'invention a pour objet l'utilisation de composés de
formule générale :



dans laquelle R₁ représente un groupe aryle en C₆-C₇ ou
un hétérocycle éventuellement aromatique comportant de
3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi
l'oxygène, le soufre et l'azote, éventuellement substitué.

R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle
en C₁-C₃.

R₃, R₄ et R₅ identiques ou différents représentent un
atome d'hydrogène, d'halogène, le groupe trifluorométhyle,
nitro, cyano, hydroxy, un groupe alkyle en C₁-C₃, ou un
groupe de formule OR'.

X représente un atome d'oxygène ou de soufre,
sous réserve que R₆ ne représente pas un groupe p-
hydroxyphényle lorsque R₅ représente un groupe hydroxy.
X représente un atome d'oxygène et R₆ est autre que
chloré, méthyle ou méthoxy, pour l'induction de l'expres-
sion du gène de la nodulation de bactéries du genre
Rhizobium associées à une légumineuse.

FR 2 693 724 - A1



La présente invention concerne l'utilisation de composés benzopyraniques ou benzothiopyraniques pour l'induction de l'expression des gènes de la nodulation des bactéries du genre *Rhizobium* associées à une légumineuse notamment pour le *Bradyrhizobium Japonicum* associé au soja.

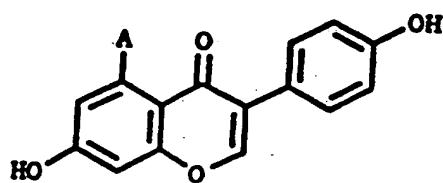
Les rhizobiums sont des bactéries présentes dans le sol, principalement associées aux légumineuses, fixatrices d'azote qui vivent en symbiose avec les plantes.

La spécificité entre le rhizobium et sa plante hôte nécessite une interaction constituée de plusieurs signaux.

Pour initier cette interaction, les rhizobiums utilisant des composés flavonoïdes présents dans la rhizosphère comme système régulateur de la transcription des gènes de la nodulation.

Pour le soja et le *Bradyrhizobium Japonicum*, ces flavonoïdes, inducteurs de l'activation des gènes de la nodulation, ont été isolés et identifiés. Ce sont majoritairement, les isoflavones daidzéine et génistéine (R.M Kossak et collaborateurs, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1987, 84, 7428), correspondant à la formule :

25



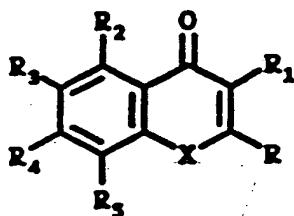
À représentant H (daidzéine) ou OH (génistéine)

La demanderesse a maintenant découvert que certains composés benzopyraniques et benzothiopyraniques ont une forte activité inductrice de l'expression des gènes de la nodulation des bactéries du genre *Rhizobium* et notamment de *Bradyrhizobium Japonicum* associé au soja.

La présente invention a pour objet l'utilisation des composés de formule générale I :

10

15



I

dans laquelle R₁ représente un groupe aryle en C₆-C₁₂ ou un hétérocycle éventuellement aromatique comportant de 20 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi, l'oxygène, le soufre et l'azote, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi halogène, trifluorométhyle, hydroxy, nitro, cyano, phényle et un radical OR', dans lequel R' représente un groupe alkyle en C₁-C₇ ou acyle en C₁-C₇.

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₇.

R₂, R₃, R₄ et R₅ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, le groupe trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, un groupe alkyle en C₁-C₇ ou un groupe de formule OR', R' étant tel que défini précédemment.

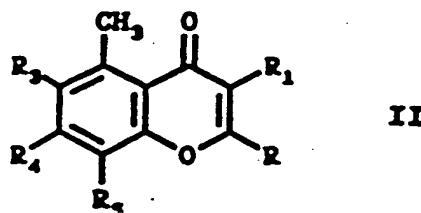
X représente un atome d'oxygène ou de soufre, sous réserve que R₁ ne représente pas un groupe p-hydroxyphényle lorsque R₄ représente un groupe hydroxy,

X représente un atome d'oxygène et R_2 est autre que chlore, méthyle ou méthoxy, pour l'induction de l'expression du gène de la nodulation de bactéries du genre *Rhizobium* associées à une légumineuse.

5 Cette induction permet une meilleure infection de la racine de la légumineuse par le microorganisme, améliorant l'efficacité de la nodulation et, par ce biais, le rendement de la culture, en particulier lorsque la fixation de l'azote est le facteur limitant.

10 Un premier groupe de composés de formule I préférés est constitué par les composés de formule II :

15



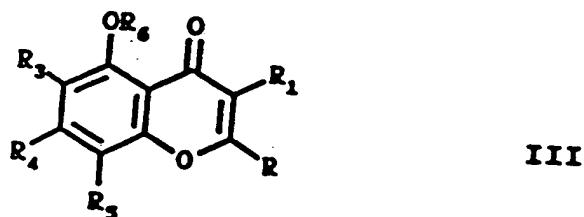
20

dans laquelle R , R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment.

25

Un second groupe de composés de formule I préférés est constitué par les composés de formule III

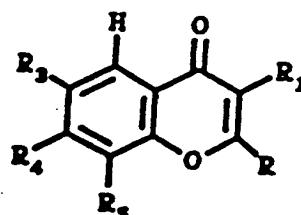
30



35

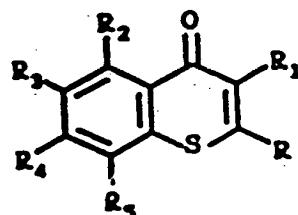
5 dans laquelle R , R_1 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis précédamment et R_6 représente un atome d'hydrogène, le groupe méthyle ou le groupe acétyle.

10 Un troisième groupe de composés de formule I préférés est constitué par les composés de formule IV



20 dans laquelle R , R_1 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis précédamment.

25 Un quatrième groupe de composés de formule I préférés est constitué par les composés de formule V



35 dans laquelle R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis précédamment.

Le groupe R_1 représente de préférence un groupe phényle non substitué ou substitué par un ou deux

groupes choisis parmi les atomes d'halogène, le groupe cyano, trifluorométhyle, hydroxy, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alkoxy en C₁-C₄, et un groupe acyloxy en C₁-C₄.

5 Les groupes R, R₃ et R₅ représentent de préférence un atome d'hydrogène.

R₂ représente de préférence un groupe choisi parmi hydrogène, méthyle, hydroxy, méthoxy et acétoxy.

10 R₄ représente de préférence un groupe choisi parmi hydroxy, méthyle, méthoxy et acétoxy.

Avantageusement, les composés selon l'invention sont choisis parmi :

le 3-(4-chlorophényl)-7-hydroxy-5-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyrane,

15 le 7-hydroxy-3-(4-hydroxyphényl)-5-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyrane,

le 7-hydroxy-3-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyrane,

20 le 7-hydroxy-5-méthyl-3-(4-méthylphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyrane,

le 7-hydroxy-5-méthyl-3-phényl-4-oxo-4H-1-benzopyrane,

le 5,7-diacétoxy-3-(4-acétoxyphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyrane,

le 3-(4-bromophényl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyrane,

25 le 3-(4-chlorophényl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyrane,

le 3-(3,4-dichlorophényl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyrane,

30 le 3-(4-cyanophényl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyrane,

le 3-(4-fluorophényl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyrane,

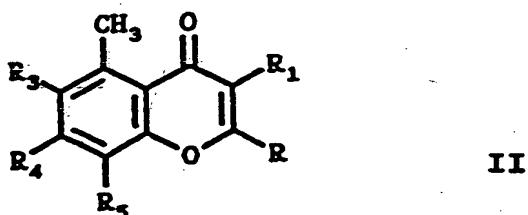
le 3-(4-trifluorométhylphényl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyrane,

35

le 5-hydroxy-7-méthyl-3-phényl-4-oxo-4H-1-benzopyrane,
 le 5,7-dihydroxy-3-(4-méthylphényl)-4-oxo-4H-benzopyrane,
 le 3-(4-biphényl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyrane,
 le 7-acétoxy-3-(4-acétoxyphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyrane,
 5 le 7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-4H-1-benzothiopyrane, et
 le 5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-4H-1-benzothiopyrane.

10 Certains composés de formule générale I sont nouveaux et constituent un second objet de l'invention.
 L'invention a ainsi également pour objet des composés de formule générale II :

15



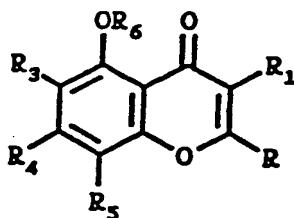
20

25 dans laquelle R₁ représente un groupe phényle ou biphenyle éventuellement substitué par 1 à 5 groupes R, identiques ou différents choisis parmi un atome d'hydrogène, d'halogène, le groupe trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe alkoxy en C₁-C₇ et un groupe acyloxy en C₁-C₇,
 30 R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₇,
 R₃, R₄ et R₅ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, le groupe trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, un groupe alkyle en C₁-C₇ et un groupe de formule OR', R' représentant un groupe

alkyle en C_1 - C_7 , ou acyle en C_1 - C_7 ,
 à l'exception du 7-hydroxy-3-(4-hydroxyphényl)-5-méthyl-
 4-oxo-4H-1-benzopyrane.

5 L'invention a également pour objet des
 composés de formule générale III

10



III

15

dans laquelle

20 R_1 représente un groupe phényle ou biphenyle éventuellement substitué par 1 à 5 groupes R_j , identiques ou différents choisis parmi un atome d'hydrogène, d'halogène, le groupe trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, un groupe alkyle en C_1 - C_7 , un groupe alkoxy en C_1 - C_7 et un groupe acyloxy en C_1 - C_7 , et

25 R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 - C_7 ,

30 R_3 , R_4 et R_5 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, le groupe trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, un groupe alkyle en C_1 - C_7 et un groupe de formule OR' , R' représentant un groupe alkyle en C_1 - C_7 , ou acyle en C_1 - C_7 ,

et R_6 représente le groupe méthyle ou le groupe acétyle, à l'exception des composés suivants :

35 5,7-diacétoxy-3-(4-acétoxyphényl)-4-oxo-4H-1-benzopyrane,

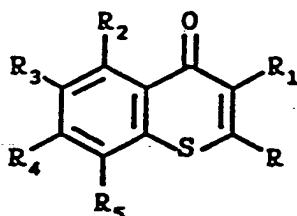
3-(4-bromophényl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyrane,

3-(4-chlorophényl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyrane,

3-(4-fluorophényl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyrane,
 5,7-dihydroxy-3-(4-méthylphényl)-4-oxo-4H-benzopyrane,
 3-(4-biphényl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyrane,

5 L'invention a également pour objet des
 composés de formule générale V :

10



V

15

20 dans laquelle R₁ représente un groupe phényle ou biphényle éventuellement substitué par 1 à 5 groupes R, identiques ou différents choisis parmi un atome d'hydrogène, d'halogène, le groupe trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, un groupe alkyle en C₁-C₇, un groupe alkoxy en C₁-C₇ et un groupe acyloxy en C₁-C₇, et
 25 R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₇.

30 R₂, R₃, R₄ et R₅ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, le groupe trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, un groupe alkyle en C₁-C₇ et un groupe de formule OR', R' représentant un groupe alkyle en C₁-C₇ ou acyle en C₁-C₇.

Le groupe alkyle en C₁-C₇ est notamment le groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tert-butyle, isobutyle, pentyle, hexyle ou heptyle.

35 Le groupe aryle en C₆-C₁₂ substitué ou non,

peut être mono ou bicyclique, et représenter par exemple un groupe phényle, biphenyle ou naphtyle, éventuellement substitué.

5 Le groupe hétérocyclique ayant de 3 à 10 atomes dont 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote comprend notamment les radicaux furyle, tétrahydrofuryle, thiényle, imidazolyle, pyridyle, quinoléinyle, tétrazolyle, thiazolyle, pyridazinyle ou pyrimidinyle.

10 L'atome d'halogène comprend le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

Le groupe alkoxy en C₁-C₇ est notamment le groupe méthoxy, éthoxy, butoxy, pentoxy ou hexyloxy.

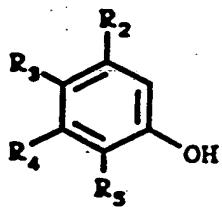
15 Le groupe acyle en C₁-C₇ est notamment le groupe acétyle et propionyle.

Le groupe acyloxy en C₁-C₇ est notamment les groupes acétyloxy et propionyloxy.

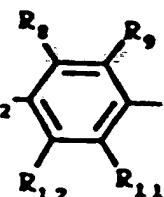
20 Les composés nouveaux de formule II ou III peuvent être préparés selon la méthode décrite par R.J Bass (J.C.S. Chem. Comm., 1976, 78) par un procédé comprenant les étapes suivantes :

a) réaction d'un composé de formule VII avec un composé de formule VIII

25



VII N≡C-CH₂-



30

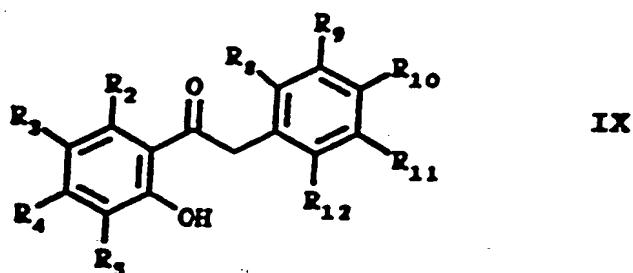
35

dans lesquelles R₂ représente un hydrogène ou le groupe CH₃, ou un groupe OR₆, R₆ étant tel que défini précédemment,

10

5 R_3 , R_4 , R_5 , sont tels que définis précédemment et R_6 , R_7 , R_{10} , R_{11} et R_{12} représentent un groupe R, tel que défini précédemment ou le groupe phényle éventuellement substitué par 1 à 5 substituants choisis parmi hydrogène, alkyle en C_1 - C_7 , alkoxy en C_1 - C_7 et acyloxy en C_1 - C_7 , selon une réaction classique de Houben-Hoesch pour obtenir un composé de formule IX

10

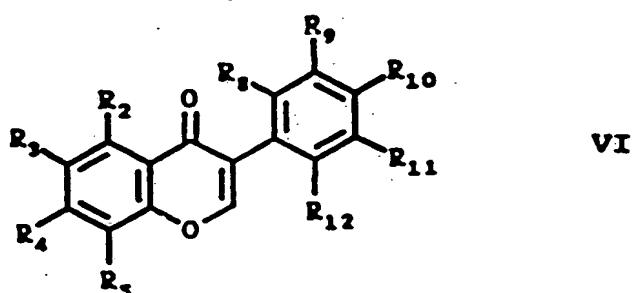


15

dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{10} , R_{11} et R_{12} sont tels que définis ci-dessus ;

20 b) acylation du groupe méthylène activé en α de la fonction cétone par réaction avec un réactif acylant de formule $R - CO - Y$ dans laquelle R est tel que défini précédemment et Y est un groupe partant, en présence d'un complexe d'éther de trifluorure de bore en présence d'un chlorure d'acide fort, laquelle acylation s'accompagne d'une cyclisation concomitante du composé acylé pour obtenir un composé de formule VI :

30



35

dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{10} , R_{11} et R_{12} sont tels que définis ci dessus.

5 Les composés de formule VII et VIII sont des composés connus disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés par des méthodes connues.

10 Les phénols de formule VII peuvent par exemple être préparés à partir des amines ou halogénures correspondants. Les nitriles de formule VIII peuvent par exemple être préparés à partir des halogénures ou amides correspondants.

La réaction de l'étape a) est une réaction classique de Houben-Hoesch bien connue de l'homme du métier.

15 La réaction de l'étape b) est réalisée en utilisant un réactif acylant de formule $R - CO - Y$, R étant tel que défini précédemment et Y étant un groupe amino substitué et de préférence disubstitué par des groupes alkyle, en présence d'un chlorure d'acide fort dans un excès de réactif acylant ou un solvant inerte envers la réaction, en présence de complexe d'éther de trifluorure de bore.

20 Le chlorure d'acide fort peut être, par exemple, l'oxychlorure de phosphore, le chlorure de thionyle ou le chlorure de méthane sulfonyle.

25 Des réactifs acylants sont par exemple le N,N -diméthylformamide ($R=H$) ou le N,N -diméthylacétamide ($R=CH_3$) avec le chlorure de méthanesulfonyle en présence du complexe formé entre l'éther éthylique et le trifluorure de bore.

30 Avantageusement on dissout le composé de formule IX, dans un excès de réactif acylant par exemple le N,N -diméthylformamide, et on ajoute à cette solution le complexe formé par l'éther éthylique et le trifluorure de bore, à raison par exemple de six équivalent molaires du complexe formé par équivalent molaire de cétone de

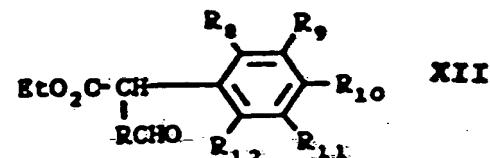
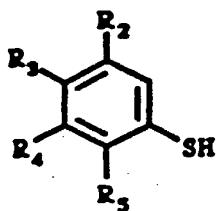
5 formule IX ; en chauffant le mélange résultant à une température d'environ 50°C ; puis en additionnant une solution de chlorure de méthanesulfonyle dans un excès de N,N-diméthylformamide et en portant le mélange résultant à une température d'environ 80°C pendant environ deux heures.

10 De préférence on utilise un excès d'un équivalent molaire de chlorure de méthanesulfonyle par groupe hydroxyle présent dans la cétone de formule IX.

15 Le produit est ensuite isolé du mélange réactionnel en étant versé dans un grand volume d'eau glacée, puis en filtrant la suspension résultante, ou en réalisant une extraction par un solvant organique.

15 Sa purification est effectuée par chromatographie sur colonne de silice et/ou par recristallisation.

20 Les composés de formule générale V sont obtenus selon la méthode décrite par P. Bossert (Ann. Chem., 1964, 680, 40), par réaction d'un composé de formule XI avec un composé de formule XII



30

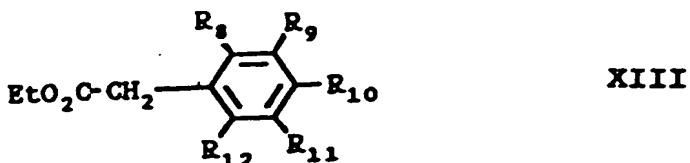
dans lesquelles R, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₉, R₁₀, R₁₁ et R₁₂ sont tels que définis précédemment.

35 Les composés de formule XI peuvent être obtenus par conversion du phénol correspondant en thiophénol, notamment par l'intermédiaire d'un dérivé O-

aryl et S-aryl dialkyl thiocarbamate, selon la méthode décrite par M.S. Newman et H.A. Karnes, J. Org. Chem., 1966, 31, 3980).

5 Les composés de formule XII peuvent être obtenus par acylation selon la méthode décrite par H. Watanabe et coll., Yakugaku Zasshi, 1963, 83, 1118) d'un composé de formule XIII :

10



15

R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ et R₁₂ étant tels que définis précédemment.

20 La réaction du composé de formule XI avec le composé de formule XII a lieu, de préférence, par addition d'un mélange du composé de formule XI et du composé de formule XII, en excès, à une solution d'acide polyphosphorique chauffée à environ 80°C. Le mélange est ensuite porté à environ 90°C pendant une heure sous agitation.

25 Une fois le mélange revenu à température ambiante, celui-ci est versé dans un grand volume d'eau glacée.

30 Le produit est obtenu soit par filtration de la suspension résultante soit par extraction par un solvant organique.

Sa purification est effectuée par une chromatographie sur colonne de silice suivie d'une recristallisation.

35 Les composés selon l'invention peuvent être additionnés directement aux préparations de rhizobiums

liquides ou sous forme de tourbe actuellement commercialisées à raison de 0,01 à 10 mg d'ingrédient actif par litre de composition liquide ou de 0,01 à 10 mg d'ingrédient actif par kilogramme de composition sous forme de tourbe.

L'invention a également pour objet une composition pour le traitement des plantes légumineuses destinée à induire l'expression des gènes de la nodulation des bactéries du genre Rhizobium, notamment Rhizobium Japonicum associé au soja, contenant comme ingrédient actif un composé nouveau de formule II, III ou V tel que défini ci-dessus

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous forme de liquide, de solution ou de suspension ou sous forme solide, notamment lyophilisée et comprendre de 0,01 à 10 mg d'ingrédient actif par litre de solution ou de suspension ou de 0,01 à 10 mg d'ingrédient actif par kilogramme de composition solide. Le véhicule peut être tout véhicule liquide ou solide utilisé pour des compositions phytosanitaires.

Le mode d'administration peut consister à appliquer les composés selon l'invention additionnés aux compositions de rhizobiums mentionnées ci-dessus et à appliquer la composition finale ainsi obtenue aux graines de légumineuses avant les semaines.

Les compositions selon l'invention peuvent également être appliquées sous forme d'enrobage aux graines de légumineuses avant les semaines.

On applique avantageusement de 0,01 à 100 mg des composés selon l'invention par hectare de terrain cultivé.

L'invention a également pour objet un procédé de traitement des légumineuses destiné à induire l'expression des gènes de la nodulation de bactéries du genre Rhizobium associés aux légumineuses consistant à appli-

quer aux légumineuses, notamment aux graines des légumineuses un composé benzopyranique ou benzothiopyranique selon l'invention.

5 L'activité inductrice de l'expression du gène de la nodulation de rhizobiums associés aux légumineuses a été démontrée par le test à la β -galactosidase selon une variante de la méthode utilisée par G. Stacey et collaborateurs (Mol. Gen. Genet., 1988, 214, 420-424).

10 La détection et la quantification de l'expression des gènes de nodulation ont été réalisées pour différents inducteurs par dosage colorimétrique de l'activité de l'enzyme β -galactosidase grâce à l'emploi d'une souche de Bradyrhizobium Japonicum (USDA 110) modifiée génétiquement.

15 Ce test détermine, pour une concentration donnée des composés selon l'invention, l'activité de ceux-ci sur l'induction de l'expression des gènes de la nodulation, par rapport à l'activité de la génistéine.

20 L'activité de certains des composés de la présente invention est rapportée dans le tableau ci-dessous.

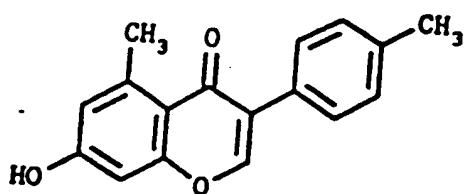
Activité β -galactosidase en pourcentage de l'activité de la génistéine		
Concentration du produit en μ M	0,05	0,1
Exemples		
1	250	170
2	155	105

On donnera ci-après quelques exemples de composés nouveaux selon l'invention.

Exemple 1

5 Préparation du 7-hydroxy-5-méthyl-3-(4-méthylphénol)-4-oxo-4H-1-benzopyrane de formule :

10



15

Sous atmosphère d'azote, 7,1 g (0,028 mole) de 1-(2,4-dihydroxy-6-méthylphénol)-2-(4-méthylphénol) 1-éthanone sont dissous dans 150 ml de N,N-diméthylformamide anhydre. A cette solution, sont ajoutés, goutte à goutte, 21 ml (0,17 mole, 6 équivalents) de complexe d'éther de trifluorure de bore. Le mélange est porté à 50°C.

20 Une solution de 7,6 ml (0,098 mole ; 3,5 équivalents) de chlorure de méthanesulfonyle dans 70 ml de N,N-diméthyl-formamide anhydre est additionnée au mélange réactionnel. Celui-ci est ensuite chauffé pendant deux heures à 80°C. Revenu à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 500 ml d'eau glacée puis maintenu sous agitation pendant environ 16 heures.

25 30 Le produit solide obtenu est recueilli par filtration sur verre fritté puis rincé à l'hexane. Après séchage, 6,6g de cristaux marron clair sont obtenus et recristallisés par 200 ml d'éthanol puis 150 ml d'acétone. 2,4 g de cristaux blancs sont obtenus (rendement : 35 32%).

Pfg = 279 °C

I.R. = (KBr) (cm⁻¹) : 3150, 1630, 1595, 1560, 1280.R.M.N. ¹H. (DMSO, 60 MHz) δ (ppm) :2,25 (3H, s, CH₃) ; 2,6 (3H, s, -CH₃) ; 6,6 (2H, s5 élargi, (H₆H₆) ; 7,25 (4H, m, H₂'H₃'H₄'H₅') ; 8,1 (1H, s, H₂) ; 10,5 (1H, s, -OH)Analyse élémentaire (C₁₇H₁₄O₃)

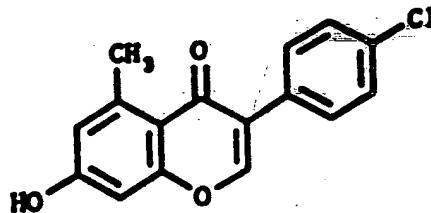
	C %	H %
Calculée	76,67	5,30
10 Trouvée	76,42	5,30

De la même manière que dans l'exemple 1, on a obtenu les composés suivants :

Exemple 2

3-(4-chlorophényl)-7-hydroxy-5-méthyl-4-oxo-4H-1-benzopyrane

15



20

25 (rendement 23%)

Pfg = 327 °C

I.R. (KBr) (cm⁻¹) : 3250, 1640, 1620, 1595, 1585, 1280.R.M.N. ¹H. (DMSO, 60 MHz) δ (ppm) :2,65 (3H, s, -CH₃) ; 6,7 (2H, s, H₆H₆) ; 7,45 (4H, m,30 H₂'H₃'H₄'H₅') 8,25 (1H, s, H₂) ; 10,6 (1H, s élargi, -OH)Analyse élémentaire (C₁₆H₁₁ClO₃)

	C %	H %	Cl %
35 Calculée	67,02	3,87	12,37
Trouvée	66,89	3,85	12,96

Exemple 3

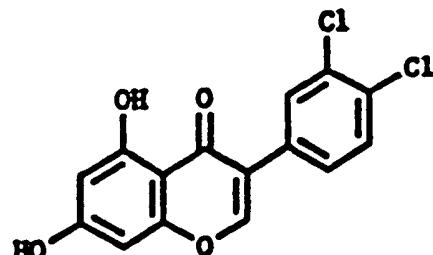
3-(3,4-dichlorophényl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyrane

 $C_{15}H_8Cl_2O_4$

MM = 322

5

10



(rendement 35 %)

15 $PF_g = 258^\circ C$ I.R. (KBr) (cm^{-1}) : 3270, 1650, 1620, 1595, 1560, 1280.R.M.N. 1H (DMSO, 60 MHz) δ (ppm) :6.25 (2H, dd, H_6H_5) ; 7.55 (2H, m, H_5H_6) ; 7.75 (1H, m, H_2) ; 8.4 (1H, s, H_2) ; 10.8 (1H, s élargi, -OH) ; 12.6 (1H, s élargi, -OH)20 Analyse élémentaire ($C_{15}H_8Cl_2O_4$)

	C %	H %	Cl %
Calculée	55,75	2,50	21,96
Trouvée	55,81	2,60	21,88

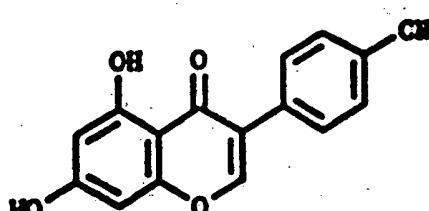
Exemple 4

25 3-(4-cyanophényl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyrane

 $C_{16}H_9NO_4$

MM = 279

30



(rendement 40 %)

35 $PF_g = 316^\circ C$ I.R. (KBr) (cm^{-1}) : 3350, 2250, 1675, 1620, 1580, 1320, 1260.

R.M.N. ^1H . (DMSO, 60 MHz) δ (ppm) :

6,25 (2H, dd, H_6H_8) ; 7,75 (4H, m, $\text{H}_2\text{H}_3\text{H}_5\text{H}_6$) ; 8,4 (1H, s, H_2) ; 10,85 (1H, s élargi, - OH) ; 13,15 (1H, s élargi, - OH)

Analyse élémentaire ($\text{C}_{16}\text{H}_9\text{NO}_4$)

5

	C %	H %	N %
Calculée	68,82	3,25	5,02
Trouvée	68,52	3,29	4,98

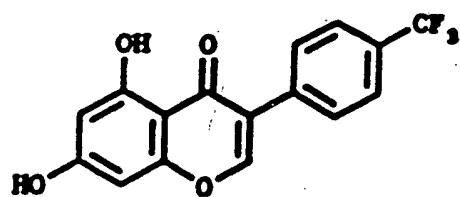
Exemple 5

3-(4-trifluorométhylphényle)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyrane

10

$\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_4$ MM = 319

15



20

25

(rendement 30 %)

PFg = 220°C

I.R. (KBr) (cm^{-1}) : 3325, 1630, 1610, 1440, 1320.

R.M.N. ^1H . (DMSO, 60 MHz) δ (ppm) :

4,7 (2H, dd, H_6H_8) ; 5,75 (4H, s, $\text{H}_2\text{H}_3\text{H}_5\text{H}_6$) ; 6,3 (1H, s, H_2) ; 12,6 (2H, s élargi, - OH)

30

Analyse élémentaire ($\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_4$)

	C %	H %	F %
Calculée	59,63	2,82	17,69
Trouvée	59,59	2,92	17,52

Exemple 6

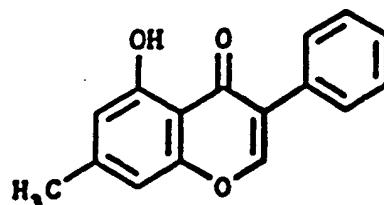
6-hydroxy-7-méthyl-4-oxo-3-phényle-4H-1-benzopyrane

20

 $C_{16}H_{12}O_3$

MM = 252

5



10

(rendement 40 %)

PPg = 122°C

I.R. (KBr) (cm^{-1}) : 3400, 1650, 1620, 1350, 1300.

15

R.M.N. ^1H (DMSO, 60 MHz) δ (ppm) :2.35 (3H, s, $-\text{CH}_3$) : 6.75 (2H, dd, H_6H_9) : 7.4 (5H, massif, $\text{H}_2\text{H}_3\text{H}_4\text{H}_5\text{H}_6$) : 8.45 (1H, s, H_2)
: 12.5 (1H, s, -OH)

Exemple 7

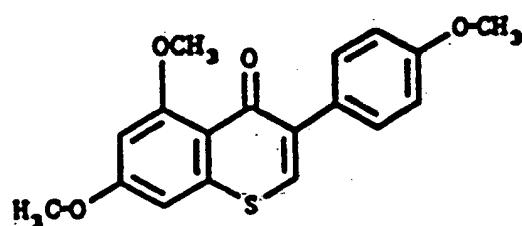
5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-4H-1-benzothiopyrane

20

 $C_{18}H_{16}O_4S$

MM = 328

25



30

200 g d'acide polyphosphorique sont portés à 80°C. Un mélange de 11.6 g (0.068 mole) de 3,5-diméthoxythiophénol et de 19.5 g (0.082 mole ; 1.2 équivalent) de α -formyléthyl phénylacétate est additionné.

Le mélange réactionnel est laissé 1 heure à 80°C puis versé sur 1 litre d'eau glacée.

35

Le produit obtenu est extrait par CHCl_3 puis lavé par une solution saturée en NaCl . La phase organique obtenue est séchée sur Na_2SO_4 puis évaporée sous pression réduite. On

21

obtient 28 g d'une huile rouge qui est chromatographiée sur colonne de silice (Toluène/Cyclohexane : 60/40). Le solide obtenu est recristallisé par 250 ml d'éthanol pour donner 4,9 g d'un solide marron clair (rendement 22 %).

PFg = 150°C

5 I.R. (KBr) (cm^{-1}) : 1630, 1600, 1510, 1340, 1200.

R.M.N. ^1H . (DMSO, 60 MHz) δ (ppm) :

3,75 (3H, s, $-\text{OCH}_3$) ; 3,85 (3H, s, $-\text{OCH}_3$) ; 3,95 (3H, s, $-\text{OCH}_3$) ; 6,65 (2H, dd, H_6H_8) ; 6,8 - 7,5 (4H, massif, $\text{H}_2\text{H}_3\text{H}_5\text{H}_6$) ; 8,1 (1H, s, H_2)

Analyse élémentaire ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$)

10

	C %	H %	S %
Calculée	65,83	4,91	9,76
Trouvée	65,57	4,79	9,72

De la même manière que dans l'exemple 7, on a obtenu le composé suivant :

Exemple 8

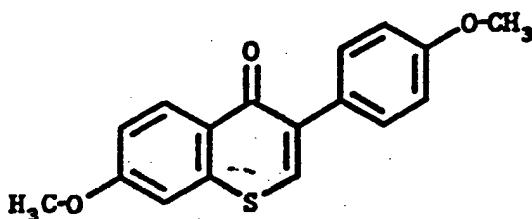
15

7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-4H-1-benzothiopyrane

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$

MM = 298

20



25

PFg = 167°C

I.R. (KBr) (cm^{-1}) : 1630, 1600, 1510, 1340, 1250.

R.M.N. ^1H . (DMSO, 60 MHz) δ (ppm) :

30 3,75 (3H, s, $-\text{OCH}_3$) ; 3,85 (3H, s, $-\text{OCH}_3$) ; 6,85 - 7,55 (6H, massif, $\text{H}_2\text{H}_3\text{H}_5\text{H}_6$, H_6H_8) ; 7,85 (2H, d, H_5) ; 8,05 (1H, s, H_2)

Analyse élémentaire ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$)

35

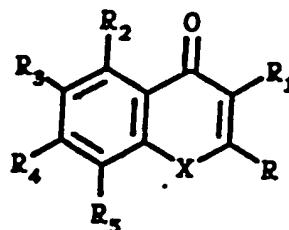
	C %	H %	S %
Calculée	68,43	4,73	10,75
Trouvée	68,60	4,73	10,62

REVENDICATIONS

1. Utilisation des composés de formule générale :

5

10



I

15 dans laquelle :

R₁ représente un groupe aryle en C₆-C₁₂, ou un hétérocycle éventuellement aromatique ayant de 3 à 10 atomes dont à 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre, et l'azote, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi halogène, trifluorométhyle, hydroxy, nitro, cyano, phényle et un groupe OR', dans lequel R' représente un groupe alkyle en C₁-C₇ ou acyle en C₁-C₇,

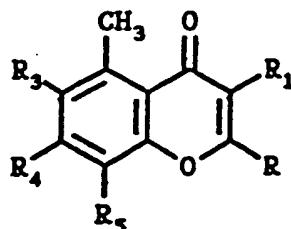
R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₇,

R₂, R₃, R₄ et R₅ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, le groupe trifluorométhyle, nitro, cyano, hydroxy, un groupe alkyle en C₁-C₇, ou un groupe de formule OR', R' étant tel que défini précédemment,

X représente un atome d'oxygène ou de soufre, sous réserve que R₁ ne représente pas un groupe p-hydroxyphényle lorsque R₄ représente un groupe hydroxy, X représente un atome d'oxygène et R₂ est autre que chlore, méthyle ou méthoxy, pour l'induction de l'expres-

10 sion du gène de la nodulation de bactéries du genre *Rhizobium* associées à une légumineuse.

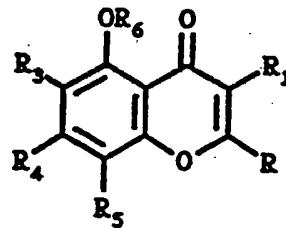
15 2. Utilisation des composés selon la revendication 1, caractérisée en ce que les composés correspondent à la formule générale :



II

20 dans laquelle R, R₁, R₃, R₄ et R₅ sont tels que définis à la revendication 1.

25 3. Utilisation des composés selon la revendication 1, caractérisée en ce que les composés correspondent à la formule générale :



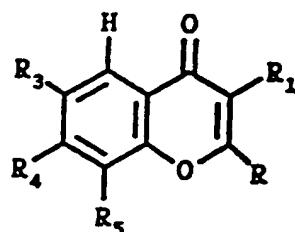
III

35 dans laquelle R, R₁, R₃, R₄ et R₅ sont tels que définis à la revendication 1 et R₆ représente un atome d'hydrogène, le groupe méthyle ou acétyle.

4. Utilisation des composés selon la revendication 1, caractérisée en ce que les composés correspondent à la formule générale :

5

10



IV

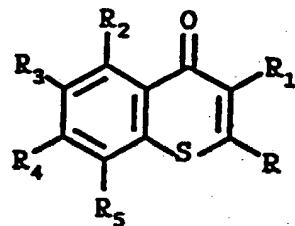
15

dans laquelle R, R₁, R₃, R₄ et R₅ sont tels que définis à la revendication 1.

20

5. Utilisation des composés selon la revendication 1, caractérisée en ce que les composés correspondent à la formule générale :

25



V

30

dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ sont tels que définis à la revendication 1.

35

6. Utilisation des composés selon la revendication 1, caractérisée en ce que R₁ représente un groupe phényle non substitué ou substitué par un ou deux groupes

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFR 9208866
FA 473796
PAGE1

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications mentionnées de la demande étudiée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 82, no. 19, 12 Mai 1975, Columbus, Ohio, US; abstract no. 125278v, * abrégé * & HU-A-8 899 (CHINAIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT.)	12
X	JOUR. INDIAN CHEM. SOC. vol. 40, no. 7, 1963, CALCUTTA pages 601 - 602 N.K. ROY ET AL. * last compound, page 602 *	12
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 10, no. 2, Mars 1967, WASHINGTON US pages 154 - 158 G.W. MOERSCH ET AL. * tab. III, compound XVIII *	12
X	JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS vol. 42, no. 1, 1979, pages 85 - 91 J.M. EDWARDS ET AL. * exemple 74435; tableau 3 *	12
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY vol. 53, 1988, EASTON US pages 1507 - 1515 H. IWAMOTO. * scheme I, cpds 13,14 *	12
X	CHEMICAL JOURNAL OF CHINESE UNIVERSITIES vol. 11, no. 1, 1990, pages 99 - 101 Y. BAOZHEN ET AL. * page 100; exemple X *	12
		-/-
2		
Date d'entrepreneur de la recherche		Rechercheur
30 NOVEMBRE 1992		FRELON D.

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'un motif une revendication ou arrière-plan technologique général

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet délivrant une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFR 9208866
FA 473796
PAGE2

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande étudiée
Catégorie	Chiffres du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN vol. 39, no. 10, 1991, TOKYO JP pages 2681 - 2690 M. KITAGAWA ET AL. * tab. III, cpd 3q, r, s; tab. IV, cpd 4q, r, s *	12
X	EP-A-0 248 420 (DAIICHI SEIYAKU CO. LTD.) * ex. 4,5, page 22; ex. 16, page 25 *	12
X	DE-A-2 640 617 (PFIZER CORP.) * page 17, cpds 25,27; page 18, cpd 30 *	12,13
A	NIPPON NOGEI KAGAKU KAISHI vol. 58, no. 12, 1984, pages 1247 - 1257 TAHARA SATOSHI * page 51; exemple 6 *	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 1, 3 Juillet 1972, Columbus, Ohio, US; abstract no. 2821g, * abrégé * & PHOTOCHEMISTRY vol. 11, no. 3, 1972, page 1183 O.R. GOTTLIEB ET AL.	13
X	WO-A-8 702 982 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) * page 32 - page 33 *	13
X	US-A-5 002 603 (SAFIR ET AL.) * colonne 13; exemple 5 *	13
		-/-
Date d'achèvement de la recherche		Document
30 NOVEMBRE 1992		FRELON D.
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet délivrant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou en à une date postérieure D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons R : membre de la même famille, document correspondant		

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
national
FR 9208866
FA 473796
PAGE3

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Numéro de la demande concernée
X	TETRAHEDRON LETTERS vol. 41, 1968, OXFORD GB pages 4377 - 4378 F. BOSSERT * page 4377 *	14
X	AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY vol. 25, no. 3, Mars 1972, EAST MELBOURNE AU pages 647 - 653 G.F. KATEKAR ET AL. * compound (4) *	14
X	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY vol. 22, no. 3, 1985, PROVO US pages 821 - 824 H. NAKAZUMI ET AL. * page 821; exemples 10,11 *	14
A	MOLECULAR PLANT-MICROBE INTERACTIONS vol. 5, no. 3, 1992, pages 199 - 203 M. HUNGRIA ET AL. * le document en entier *	1
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 25, 23 Décembre 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 276088k, * abrégé * & PLANT PHYSIOL. vol. 97, no. 2, 1991, pages 759 - 764 M. HUNGRIA ET AL.	1
		-/-
2		
Date d'établissement de la recherche 30 NOVEMBRE 1992		FRELON D.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un motif une revendication ou autre-fois technologique général O : divulgation non écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet délivré avec une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qui a une date postérieure D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons G : membre de la même famille, document correspondant		

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Châlon du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 112, no. 5, 29 Janvier 1990, Columbus, Ohio, US; abstract no. 31312p, * abrégé *</p> <p>& PLANT MOL. BIOL. vol. 13, no. 2, 1989, pages 175 - 188 S.A.J. ZAAT ET AL.</p> <p>-----</p>	1
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 4, 27 Juillet 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 34084y, * abrégé *</p> <p>& EMBO J. vol. 6, no. 5, 1987, pages 1173 - 1179 M.A. DJORDJEVIC ET AL.</p> <p>-----</p>	1
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 15, 12 Octobre 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 130705x, * abrégé *</p> <p>& PLANT SOIL vol. 101, no. 2, 1987, pages 267 - 272 A. D'ARCY LAMETA ET AL.</p> <p>-----</p>	1,11
2		DOMAINE TECHNIQUE RECHERCHE (cat. CLS)
	<p>Date d'achèvement de la recherche 30 NOVEMBRE 1992</p>	Exécutant FRELON D.
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou amélioration technologique générale O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document en brevet ou publication d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.</p> <p>D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>G : membre de la même famille, document correspondant</p>